

**DER SAUERSTOFF- UND LACTATVERBRAUCH
DES HERZENS BEI SUFFIZIENZ UND INSUFFIZIENZ UND
UNTER ASSISTIERTER CIRCULATION**

von

Anna-Birgitta Haas - Leidl

aus

Nürnberg

1973 # 373

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann)

**DER SAUERSTOFF- UND LACTATVERBRAUCH
DES HERZENS BEI SUFFIZIENZ UND INSUFFIZIENZ UND
UNTER ASSISTIERTER CIRCULATION**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Anna-Birgitta Haas - Leidl

aus

Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

DER SAUERSTOFF- UND LACTATVERBRAUCH
DES HERZENS BEI SUFFIZIENT UND INSUFFIZIENT UND
UNTER ASSISTIERTER CIRCULATION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
des hohen medicinischen Fakultäten
der Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn vorgelegt



Dekan: Prof. Dr. L. Demling

Referent: Priv.-Doz. Dr. J. von der Emde

Korreferent: Prof. Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 14. August 1973

Inhaltsverzeichnis .

I. Der Stoffwechsel des normalen und insuffizienten Herzens.

A) Der normale Herzstoffwechsel

1. Die aerobe Energiegewinnung des Herzens
 - a) Sauerstoffangebot und -verbrauch
 - b) ATP - Synthese durch oxydative Phosphorylierung
2. Anpassung des Herzens an die rhythmische Energiezufuhr
 - a) Kreatinphosphat als Energiespeicher
 - b) Myoglobin als Sauerstoffdepot
3. Substratverbrauch
 - a) Unterschied der Substratutilisation des Herz- und Skelettmuskels
 - b) Änderung des Substratverbrauchs bei Belastung und Insuffizienz
4. Übergang zur anaeroben Energieproduktion
 - a) Stimulierung der Glykolyse
 - b) Bedeutung des aeroben und anaeroben Stoffwechsels für die Kontraktion

B) Der Herzstoffwechsel bei Insuffizienz

1. Utilisationsinsuffizienz
2. Energiemangelinsuffizienz
 - a) Störungen des Herzstoffwechsels bei Ischämie
 - b) Kontraktilitätsverlust, Herzdilatation

II. Arterio- coronarvenöse Lactat- und Pyruvatdifferenz beim suffizienten und insuffizienten Herzen.

A) Versuchsbeschreibung

1. Narkose, Thorakotomie, Anlage der Flowköpfe und Druckkatheter
2. Beschreibung des Coronarsinuskatheters
3. Bestimmung der Lactat- und Pyruvatwerte
4. Hämodynamische Kriterien für Suffizienz und Insuffizienz.

B) Ergebnis

1. Suffizienz

Positive Lactat- und Pyruvatdifferenz zwischen Arterie und Coronarsinus in Abhängigkeit von der arteriellen Konzentration

2. Insuffizienz

Umkehr der Lactat- und Pyruvatbilanz.
Keine Korrelation zum arteriellen Lactat- und Pyruvatgehalt.

3. Vergleich mit Werten aus der Literatur

C) Diskussion

1. Der Anteil des Lactats am Energiegewinn des suffizienten Hundeherzens
2. Energiebereitstellung im hypoxie-insuffizienten Herzen
3. Beurteilung der arterio- coronarvenösen Lactat- und Pyruvatdifferenz am suffizienten und insuffizienten Herzen.

III. Sauerstoff und Lactatverbrauch des Herzens unter assistierter Circulation.

A) Beeinflussung des myocardialen Sauerstoff- verbrauches durch hämodynamische Parameter.

B) Versuchsbeschreibung

1. Änderung der Hämodynamik durch die
intra-aortale Ballonpumpe
2. Die Wirkung der Augmentation auf die
arterio - coronarvenöse Sauerstoff-
und Lactatdifferenz.

C) Ergebnis

1. Geringe Erhöhung der AVD- O_2 in Ab-
hängigkeit von der arteriellen Kon -
zentration.
2. Zunahme des Lactatverbrauches unter der
Ballonpumpe.

D) Diskussion

1. Die positiv inotrope Wirkung des gesteigerten Perfusionsdruckes
2. Der Tension- Time - Index
3. Vergleich der Ergebnisse mit anderen
Autoren.

Der normale Herzstoffwechsel.

Die aerobe Energiegewinnung des Herzens.

Im Gegensatz zum kurzzeitig beanspruchten Skelettmuskel, der seinen Energiebedarf vorwiegend durch anaerobe Glykolyse deckt, ist das Herz auf die ständige Zufuhr von Sauerstoff angewiesen. Die dem Herzen zur Verfügung stehende Sauerstoffmenge ist die arterio-coronarvenöse Sauerstoffdifferenz $\times$ Coronardurchblutung (30). Schon in Ruhe beträgt die Differenz zwischen dem arteriellen und dem Coronarsinusblut 10-12 Vol.%, ein 10-facher Ruhesauerstoffverbrauch bei Arbeit führt nur zu einem Anstieg der AV - Differenz um 3 Vol.%, fast der gesamte Mehrbedarf wird durch Zunahme der Coronardurchblutung gewährleistet (3). Die hohe Ausschöpfung des O_2 - Angebotes von 70 % in Ruhe erklärt die empfindliche Reaktion des Herzens auf Durchblutungsstörungen.

Entsprechend dem intensiven oxydativen Stoffwechsel ist der Herzmuskel mit besonders vielen Mitochondrien und Enzymen der Atmungskette ausgestattet. Die Hauptfunktion der Mitochondrien besteht darin, frei verfügbare Energie in Form von ATP herzustellen. Das geschieht durch die oxydative Phosphorylierung.

Der bei der Oxydation der Substrate abgespaltene Wasserstoff wird vom Coenzym NAD aufgenommen und in den Mitochondrien über das Fermentsystem der Cytochrome mit dem an Hämoglobin gebundenen Sauerstoff zur Reaktion gebracht. Die Energie dieser stark exothermen Verbindung wird durch verschiedene

Oxydations- und Reduktionsvorgänge in der Elektronentransportkette der Mitochondrien in 3 Stufen freigesetzt und auf jeder Stufe mit der Bildung von einem Mol ATP gekoppelt (7, 15, 24).

Die oxydative Phosphorylierung ist an einen gut funktionierenden Coronarkreislauf für den Antransport von Sauerstoff und Substraten (H_2) gebunden.

Anpassung an die rhythmische Energiezufuhr.

Der rhythmischen Kontraktion des Herzens entspricht ein tätigkeitssynchroner Energieverbrauch. Der erhöhte ATP - Verbrauch während der Anspannungszeit kann rasch durch den Zerfall von Kreatinphosphat ersetzt werden :

Kreatinphosphatkinase

Kreatinphosphat + ADP $\longrightarrow$ Kreatin + ATP

Bogdanowa (1967) fand durch schlagartige Einfrierung isolierter Froschherzen in verschiedenen Phasen des Herzzyklus ein Absinken der Kreatinphosphatkonzentration um 15 % zu Beginn der Systole, die während der Diastole wieder auf den Ausgangswert zunahm. Kreatinphosphat hat also die Funktion eines Energiespeichers, der kurzzeitige Änderungen des ATP - Verbrauchs auszugleichen vermag (24).

Der Coronarflow fällt in endocardnahen Bezirken während der Systole auf Null ab. (24) Die Sauerstoffaufnahme läuft aber weiter, da mit dem erhöhten Energieverbrauch während der Kontraktion auch ein größerer Sauerstoffverbrauch verbunden ist. Als Sauerstoffreserve dient der im Myoglobin gespeicherte

Sauerstoff, der während der Anspannungszeit verbraucht und in der Erschlaffungsphase wieder regeneriert wird. So wird die Aufrechterhaltung des aeroben Stoffwechsels während des Herzzyklus ermöglicht.

Der Substratverbrauch des Myokards.

In Abhängigkeit vom physiologischen Zustand kann das Herz ein breites Spektrum von Substraten zum Energiegewinn heranziehen. Im Ruhezustand verbrennt das suffiziente Herz bevorzugt freie Fettsäuren, außerdem Aminosäuren, Ketonkörper und Pyruvat. Im Gegensatz zum Skelettmuskel, der Lactat produziert, wird vom Herzen Lactat verbraucht. Mit zunehmender arterieller Konzentration bei Belastung übersteigt der Lactatverbrauch den der Fettsäuren. Der Substratverbrauch des insuffizienten Herzens unterscheidet sich von dem des suffizienten. Im insuffizienten Myokard werden bevorzugt Kohlehydrate statt Fettsäuren abgebaut, der Anteil des Lactats am Substratverbrauch nimmt bei erhöhter arterieller Konzentration nicht zu. (9, 13, 14, 17, 22)

Übergang vom aeroben zum anaeroben Stoffwechsel.

Bei länger dauernder Ischämie wird das steady - state zwischen energieanliefernden und -verbrauchenden Reaktionen gestört. Folge der unzureichenden aeroben Energiebereitstellung ist ein Energiedefizit, kenntlich am Zerfall energiereicher Phosphate.

Der Anstieg von ADP und anorganischem Phosphat setzt als Substrat der Phosphorylase und allosterischer Effektor der Phosphofruktokinase die Glykogenolyse und Glykolyse in Gang. Diesem Mechanismus ist eine hormonelle Regulation übergeordnet. Hypoxie führt zur Freisetzung von Katecholaminen, die den Übergang von inaktiver Phosphorylase b in aktive Phosphorylase a beschleunigen. Die aktive Phosphorylase katalysiert die Reaktion Glykogen Glukose - 1 - P. (siehe Abb. 1)

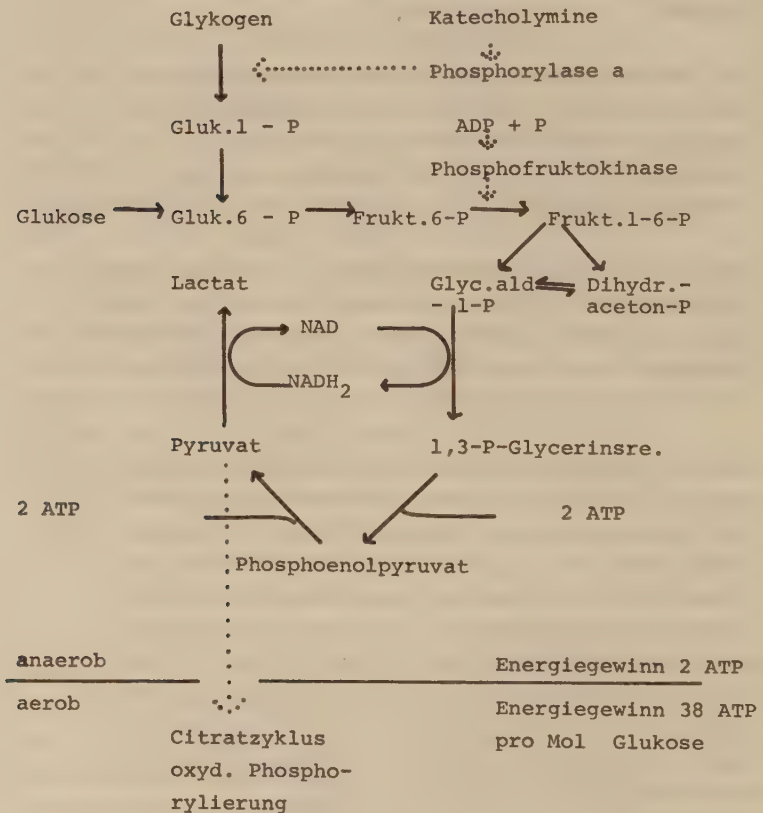
Die Geschwindigkeit des Glykogenabbaues ist also von der Konzentration an aktiver Phosphorylase abhängig. Während des Überganges vom aeroben zum anaeroben Stoffwechsel ist die Glykogenolyse erheblich gesteigert (36, 24).

Nach der traditionellen Konzeption werden die Mitochondrien als direkter Energiedonator für das kontraktile System angesehen (28). Durch neuere Untersuchungen kommt der Glykolyse auch im aerob arbeitenden Herzen eine größere Bedeutung zu.

Nach der Theorie von Meerson liefert sie den ATP-Anteil, der direkt an der Kontraktion teilnimmt und durch keine andere Zell-ATP-Fraktion ersetzt werden kann. Die 2 ATP, die bei der Glykolyse gebildet werden, dienen zur Resynthese für Kreatinphosphat. Dieses überträgt die energiereichen Gruppen direkt auf das für den Kontraktionsmechanismus benötigte ATP! Das auf Kosten der oxydativen Phosphorylierung synthetisierte ATP wird zur Resynthese von Glykogen herangezogen, das im Verlauf der Glykogenolyse wieder zerfällt. (24)

Da die Kreatinphosphatbildung nach dieser Hypothese ausschließlich durch die aus der Glykolyse gewonnene Energie erfolgt, wäre jede vermehrte Kontraktion von einer gesteigerten Glykolyserate begleitet, zusätzlich zum erhöhten O_2 -Bedarf.

Abb. 1 : Glykolyseschema, modifiziert nach Karlson.



Der Herzstoffwechsel bei Insuffizienz.

Man unterscheidet 2 Typen der Herzinsuffizienz :

1. Insuffizienz infolge Hemmung der Utilisation der energiereichen Phosphate.

Sie kann bei experimentellem Ca-Mangel erzeugt werden und beruht auf einer Störung der elektromechanischen Koppelung durch ungenügende Aktivierung der Ca - abhängigen Myofibrillen ATPase im Augenblick der Erregung (4).

2. Insuffizienz infolge von Mangel an energiereichem Phosphat.

Dieser Typ der Myokardinsuffizienz hat mehr klinische Bedeutung. Er entsteht bei Druck- oder Volumenüberlastung (Klappenfehler), oder durch Hypoxie (Anämie, Koronarsklerose) und beruht auf einer Diskrepanz zwischen ATP-Bildung und ATP - Bedarf. Ob der limitierende Faktor für die ATP - Bildung durch oxydative Phosphorylierung in der Kapazität der Enzymsysteme in den Mitochondrien zu suchen ist (Druck- und Volumenüberlastung), oder der Sauerstoff der begrenzende Faktor ist, das klinische Bild ist ähnlich, die Therapiemöglichkeiten jedoch verschieden (4, 6, 21).

Eine Verbesserung der Sauerstoffzufuhr ist nur bei Hypoxie-Insuffizienz sinnvoll, darauf soll im zweiten Teil näher eingegangen werden.

Die Hypoxie-Insuffizienz ist von einer schnellen Ausschöpfung des im Myoglobin gespeicherten Sauerstoffs begleitet und anschließender Hydrierung der Enzyme der Atmungskette.

Die durch den Sauerstoffmangel gesteigerte Glykolyse führt zu einem Anstieg von Pyruvat und NADH_2 (11, 20). Dieses kann in der Atmungskette nicht verwertet werden, wenn der Sauerstoff als Akzeptor fehlt. Es reagieren deshalb die Endprodukte miteinander unter Bildung von Lactat. Dadurch wird das Coenzym wieder oxydiert und kann erneut beim Glykogenabbau eingreifen (15).

Die mangelnde ATP-Synthese durch oxydative Phosphorylierung bedingt eine verringerte Glykogensynthese bei gesteigerter Glykolyse. Die ATP-Produktion der Glykolyse wird nicht nur für die Kontraktion, sondern für alle Zellvorgänge benötigt, es kommt zum Absinken der Kontraktilität. Die Kreatinphosphat- und Glykogenkonzentration nimmt ab. (11, 24). Das Herz arbeitet bei diesem verschobenen Gleichgewicht mit einer sehr kleinen Energiereserve und ist nicht mehr belastungsfähig.

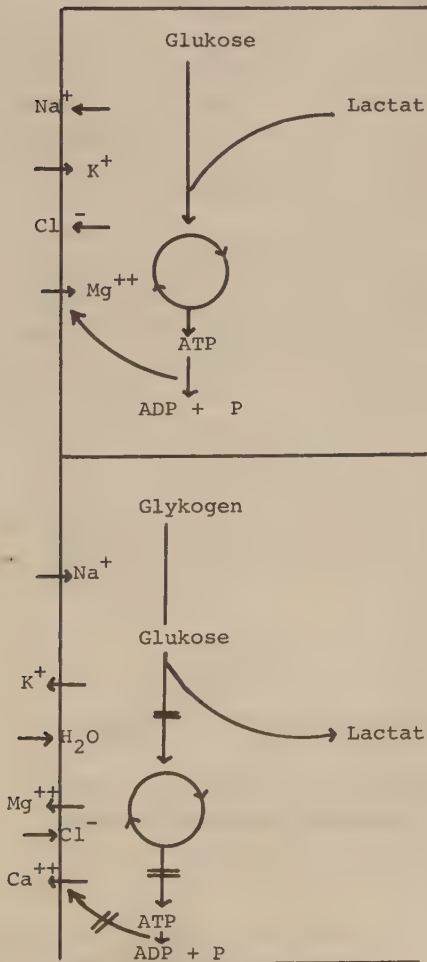
Nach 4 Minuten Anoxie ist die Glykogenreserve des intakten Herzens ausgeschöpft, nach 5 - 10 Minuten sind die Kreatinphosphatvorräte aufgebraucht. (20)

Der Mangel an metabolischer Energie führt zu Elektrolytstörungen, zum K-Verlust und Na-Einstrom in die Zelle, dadurch zur Herabsetzung der Erregbarkeit und schließlich zum Erliegen des Aktionspotentials. (11)

Der ATP- Verlust schwächt die systolische Faserverkürzung und den diastolischen kontraktilen Tonus. Es resultiert eine Dilatation des Ventrikels, auch bei normaler Druckbelastung (11, 20 24).

Das Schema von Hochrein zeigt zusammenfassend die Veränderungen des Hypoxie-insuffizienten Herzens.

Abb. 2 : Schema des normalen Herzstoffwechsels und seiner Veränderung bei Insuffizienz nach Hochrein (12).



Arterio-coronarvenöse Lactat- und
Pyruvatdifferenz beim suffizienten
und insuffizienten Herzen.

Versuchsbeschreibung :

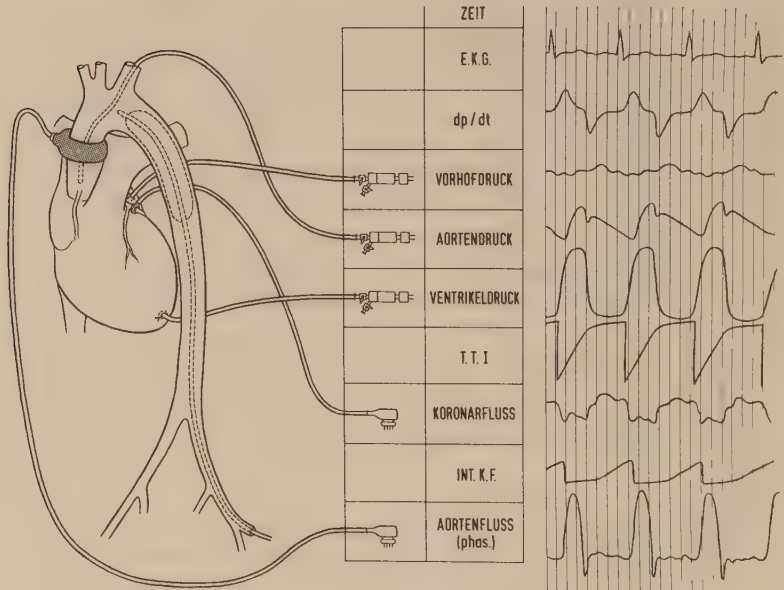


Abbildung 3 : Lage der Meßsonden und Flowköpfe.

20 gesunde Schäferhunde von durchschnittlich 25 kg
Gewicht wurden durch Nembutal intravenös anästhe-
siert und mit reinem Sauerstoff beatmet. Der

zentrale Aortendruck, der linke Ventrikeldruck und der linke Vorhofdruck wurden über Statham - Drucktransducers aufgenommen und auf einem 10 Kanaldirektschreiber registriert. Der linke Ventrikeldruck wurde integriert und zur Aufzeichnung des dp/dt differenziert. Nach linksseitiger Thorakotomie wurde ein Flowkopf an der Aorta ascendens und einer an der linken Coronararterie angebracht. Die Stromstärkemessung erfolgte mit einem Stattham Flowmeter.

Als Coronarsinuskatheter diente ein Kunststoffschlauch, der an einem Ende trichterförmig aufgebogen, am anderen Ende zugespitzt und leicht gekrümmt war. Er wurde via vena jugularis in den Coronarsinus dirigiert und mit Hilfe eines Guiders durch das epicardiale Gewebe gestoßen. Das trichterförmige Ende legte sich der Wand des Coronarsinus eng an und verschloß dicht die Ausführungsstelle des Katheters. Seine sichere Lage im Coronarsinus war so während des ganzen Versuches gewährleistet.

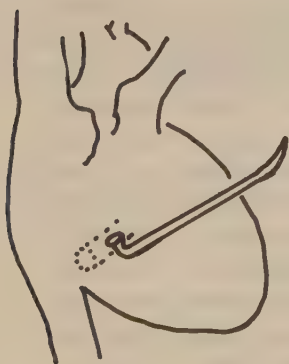


Abbildung 4 : Coronarsinuskatheter

Die Bestimmung der Lactat- und Pyruvatwerte erfolgte mit Hilfe einer Enzymtestkombination der Firma Boehringer. Die Extinktionsänderungen wurden mit einem Zeiss Photometer (Elko III) gemessen. Kontrollmessungen wurden mit Standardlösungen bekannter Konzentration durchgeführt. Jede Blutprobe wurde 3-fach bestimmt. Der durchschnittliche Fehler betrug 5 %.

Durch Ligatur kleiner Äste der arteria coronaria circumflexa sinistra wurde eine Hypoxieinsuffizienz erzeugt. Als Kriterium für Suffizienz und Insuffizienz dienten die meßbaren hämodynamischen Größen.

Die Abweichung der Hämodynamik des suffizienten von der des hypoxieinsuffizienten Herzens kann am besten an Hand einer kurzzeitigen Unterbrechung des coronaren Kreislaufs demonstriert werden.

Klemmt man die linke Circumflexarterie nahe an ihrem Abgang aus der Aorta für eine Minute ab, sinkt sofort die Kontraktionskraft des Herzens, Aorten- und Ventrikeldruck werden dadurch kleiner, der Vorhofdruck und der enddiastolische Ventrikeldruck steigen infolge der verringerten Auswurfleistung (Abb. 5). Öffnet man die Arterie wieder, sind diese Veränderungen am suffizienten Herzen reversibel. Maximale Weitstellung des Coronargefäßes durch die Stoffwechselmetaboliten führt dann zu überschießendem Coronarflow (= Coronarreserve). Beim insuffizienten Herzen sind die Coronargefäße bereits dilatiert, die Coronarreserve ist nur klein oder fehlt ganz.

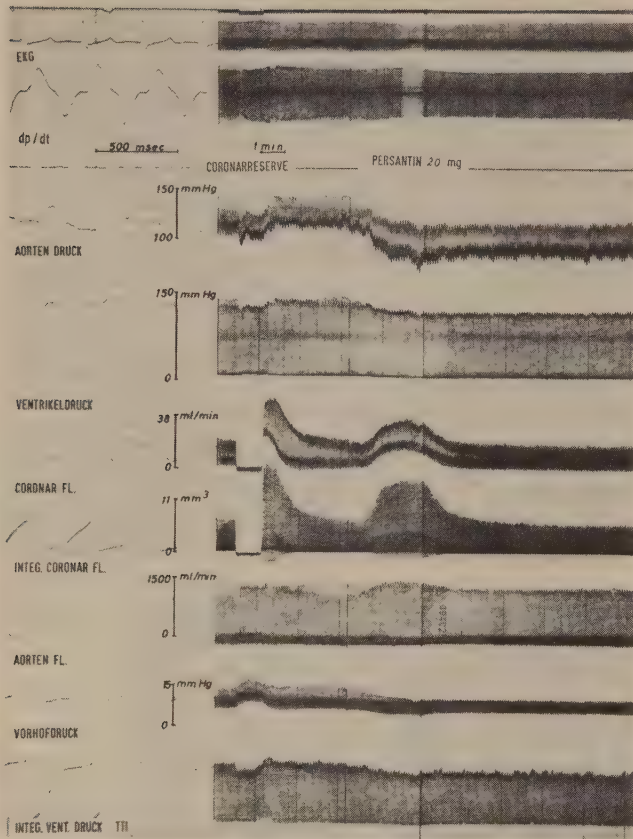


Abbildung 5 : Coronarreserve des
suffizienten Herzens.

Hämodynamische Kennzeichen der Herzinsuffizienz sind also :

1. Absinken von dp/dt (Druckanstiegsgeschwindigkeit), Aortendruck, Ventrikeldruck und Aortenflow
2. Anstieg des enddiastolischen Ventrikeldruckes (s.Abb.10) und des linken Vorhofdruckes
3. Fehlen der Coronarreserve.

Versuchsergebnis :

Alle suffizienten Hunde hatten eine positive arterio-coronarvenöse Lactatdifferenz (Abb. 6), deren Höhe abhängig von der arteriellen Konzentration war (Abb. 7). Die Pyruvatdifferenz war ebenfalls bei allen Hunden positiv (Abb. 8) und abhängig von der arteriellen Konzentration (Abb.9).

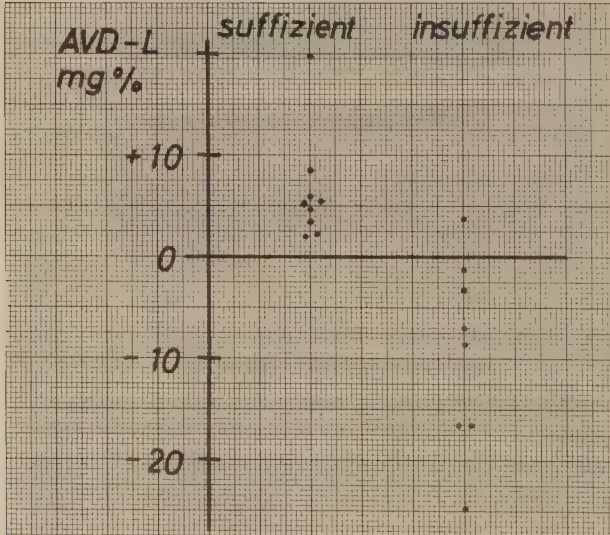


Abb. 6 : Arterio-coronarvenöse Lactatdifferenz bei Suffizienz und Insuffizienz.

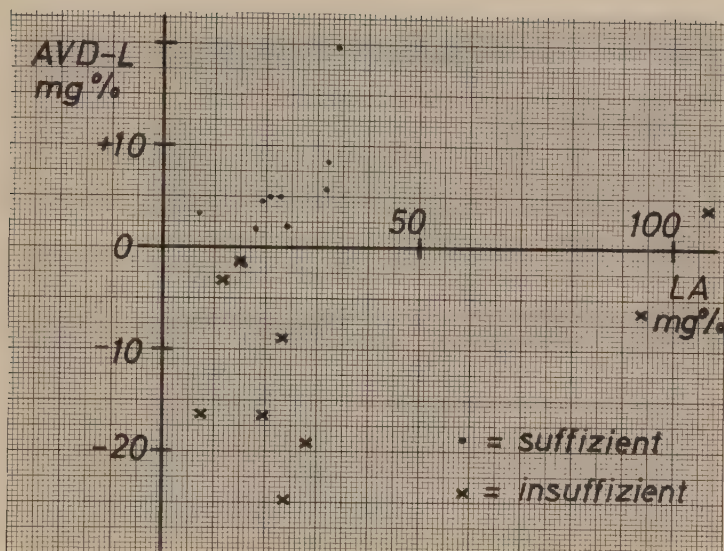


Abb. 7: Arteriocoronarvenöse Lactatdifferenz bei Suffizienz und Insuffizienz in Abhängigkeit von der arteriellen Konzentration.

Bei der Untersuchung von 9 insuffizienten Hunden zeigten 8 eine negative Lactatdifferenz, ein Hund wies eine positive arterio - coronarvenöse Lactatdifferenz auf, die jedoch im Vergleich zur arteriellen Konzentration erheblich erniedrigt war. In diesem Fall betrug die Lactatdifferenz + 4 mg%, der arterielle Lactatgehalt war auf 107 mg% gestiegen. (Abb. 6 und 7) Die Pyruvatdifferenz war bei allen insuffizienten Hunden negativ und unabhängig von der arteriellen Konzentration (Abb. 8 und 9).

SUFFIZIENT

LA mg%	LCS mg%	AVD mg%	PA mg%	PCS mg%	AVD mg%
34,5	14,7	+ 19,8	1,74	1,17	+ 0,67
32,2	23,5	+ 8,7	0,79	0,39	+ 0,41
18,0	16,0	+ 2,0	1,38	1,03	+ 0,35
32,2	26,5	+ 5,7	2,35	1,4	+ 0,95
19,4	14,1	+ 4,75			
7,05	3,52	+ 3,53	0,62	0,47	+ 0,15
24,7	22,5	+ 2,2	0,35	1,22	+ 0,13
22,9	17,6	+ 5,3	1,29	0,54	+ 0,74
19,3	14,2	+ 5,1			
24,1	18,0	+ 5,3	1,31	0,89	+ 0,46

INSUFFIZIENT

LA mg%	LCS mg%	AVD mg%	PA mg%	PCS mg%	AVD mg%
94,0	101,0	- 7,0	2,06	2,16	- 0,1
18,9	35,3	- 16,4	1,06	1,63	- 0,57
107,0	103,0	+ 4,0			
7,6	24,1	- 16,5	0,48	0,83	- 0,45
28,2	47,0	- 18,9			
12,3	15,65	- 3,35	0,94	0,96	- 0,02
23,5	32,2	- 8,7			
15,3	16,5	- 1,2			
23,2	47,0	- 24,8			
31,0	43,9	- 10,3	1,13	1,39	- 0,28

Mittelwert

Die gefundenen Lactatkonzentrationen stimmen gut mit den von Rosensweig angegebenen Werten überein.

	Suffizienz		Insuffizienz	
	LA	LCS	LA	LCS
Eigene Werte	24,1	18.0	31,0	43,9
Rosensweig	21,7	18,3	44,5	46,9
	19,2	18,1	36,0	40,5

Lochner und Nasserl fanden 1959 eine negative Lactatdifferenz bei Suffizienz. Neuere Autoren geben eine positive arterio-coronarvenöse Lactatdifferenz an und werten eine negative Bilanz als Zeichen einer Herzinsuffizienz (5, 8, 12, 13, 26).

Erklärung :

Das Herz verbrennt in Ruhe bevorzugt freie Fettsäuren. Bei Belastung steigt der Anteil des Lactats am Substratverbrauch (13). Das insuffiziente Herz gewinnt seine Energie vorwiegend aus Kohlehydraten, statt Fettsäuren, der Lactatverbrauch nimmt bei Belastung nicht zu. Dies ist ohne weiteres aus der Stoffwechsellage des hypoxieinsuffizienten Herzens zu erklären. Bei der Oxydation von einer C_{18} -kettigen Fettsäure werden 9 $FADH_2$ und 9 $NADH_2$ gebildet, die zum Energiegewinn von 45 ATP nach Durchlaufen der Atmungskette verhelfen.

Blockierung der oxydativen Phosphorylierung führt zu einem Anstau von NADH_2 , das Herz muß zu Substraten mit geringerem Energiegewinn übergehen, zur Verbrennung der Kohlehydrate. Durch die Glykolyse kann schnell Energie bereitgestellt werden, Pyruvat und NADH_2 können soweit Sauerstoff vorhanden ist im Citratcyclus und in der Atmungskette verwendet werden. (7, 15, 24)

Die ATP - Bildung durch Glykolyse erfordert auf Grund ihrer wesentlich geringeren Effektivität den Zerfall sehr großer Glykogenmengen um das nötige ATP bereitzustellen. Die gesteigerte Lactatbildung und die Abnahme des Lactatverbrauchs im insuffizienten Herzen bedingen die Erniedrigung der arterio - coronarvenösen Lactatdifferenz, bis im Coronarsinus mehr Lactat gefunden wird, als in der Arterie.

Der Coronarsinus spiegelt die Summe der lactatverbrauchenden und lactatproduzierenden Myokardbezirke des linken Ventrikels. Die gleichzeitige Beobachtung der hämodynamischen und chemischen Veränderungen bei Coronarligaturen ist besonders wichtig. Eine Erniedrigung der Lactatdifferenz kann vermißt werden, trotz erheblicher Änderungen in den Druckkurven : Der Myoxische Herzabschnitt produziert Lactat, während der übrige linke Ventrikel weiterhin einen normalen Lactatverbrauch aufweist (13). Die AV-Differenz des gesunden Myokards wird wegen des verringerten Coronarflows nach einer Ligatur ansteigen (Lactatverbrauch = AV-Differenz x Coronardurchblutung), dadurch kann die verringerte Lactatextraktion des hypoxischen Bereiches verdeckt werden.

Damit läßt sich auch der Befund von Holmberg, Keul und Doll erklären, die bei Belastung von insuffizienten Patienten keine Umkehr der Milchsäurebilanz fanden.

Sauerstoff- und Lactatverbrauch
des Herzens unter assistierter Circulation.

Beeinflussung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs durch hämodynamische Parameter.

Zahlreiche hämodynamische Parameter beeinflussen den Sauerstoffverbrauch des Herzens. Die wichtigsten sind die Herzfrequenz, der Aortendruck, die Druckanstiegs- und Abfallgeschwindigkeit (dp/dt) und die enddiastolische Faserlänge. Sarnoff (1967) hielt den Tension - Time - Index (TTI), die gesamte vom Myokard aufgebrachte Spannung für den wichtigsten O_2 - verbrauchsbestimmenden Faktor. Es zeigte sich jedoch, daß der TTI nur einer der wichtigen mechanischen Faktoren ist, die den myokardialen Sauerstoffverbrauch beeinflussen. Sarnoff fand keine systematische Beeinflussung durch den Coronarflow. Lochner und Soroff konnten dagegen eine lineare Abhängigkeit nachweisen, wenn die Erhöhung des Coronarflows durch einen erhöhten Perfusionsdruck bewirkt wurde.
(1, 23, 25, 27, 28, 30, 33)

Änderung der Hämodynamik durch die intraaortale Ballonpumpe.

In unseren Experimenten handelt es sich um die Kantrowitz - Ballonpumpe, deren extracorporales Steuergerät die Druckversorgung des intraaortalen Ballons bewirkt. Der Ballon wird über die Arteria Femoralis in die Aorta geschoben, bis er vor den Abgang der linken Arteria Subclavia zu liegen kommt. Er wird mit dem EKG getriggert,

so daß er am Ende der Systole exakt nach Klappenschluß maximal aufgeblasen ist und am Ende der Diastole wieder zusammenfällt.

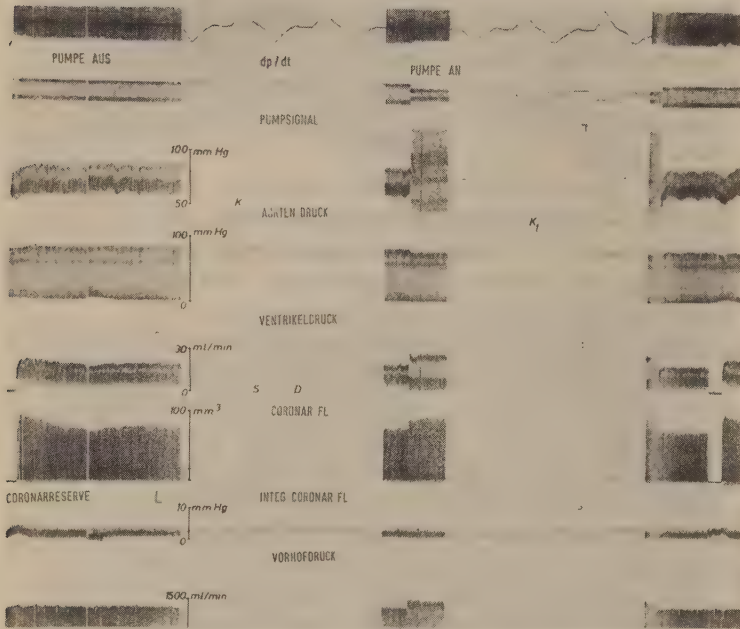


Abb. 10 : Häodynamische Veränderungen durch die intraaortale Ballonpumpe.

Dadurch wird der mittlere Aortendruck erhöht, der Einfluß in die Coronararterien, der zum größten Teil in der Diastole erfolgt, wird erheblich vergrößert. Wir erzielten in unseren Experimenten eine Erhöhung des Coronarflows um im Mittel 89%.

Durch die arterielle Blutdruckregelung wird die Überhöhung des mittleren Aortendruckes mit einer Erniedrigung des systolischen Ventrikeldruckes beantwortet. Der TTI wird dadurch gesenkt (Abbildung 10).

Um die Veränderungen im Sauerstoff- und Lactatverbrauch zu untersuchen, wurde jeweils kurz vor dem Einsatz der Ballonpumpe und nach einstündiger Pumpdauer Blut zur Gasanalyse und Lactatbestimmung entnommen.

Ergebnis:

Die Sauerstoffdifferenz zwischen Arterie und Coronarsinus war unter der Augmentation nicht signifikant verändert (Abb. 11). Da der Coronarflow um 89 % erhöht wurde, nahm der Sauerstoffverbrauch jedoch zu. Es wurde eine lineare Abhängigkeit des O_2 - Verbrauches von der arteriellen Konzentration gefunden. (Abb. 12)
Die arterielle Sauerstoffsättigung nahm bei allen Hunden in der Pumpperiode zu, der Anstieg war zum Kontrollwert nicht signifikant.

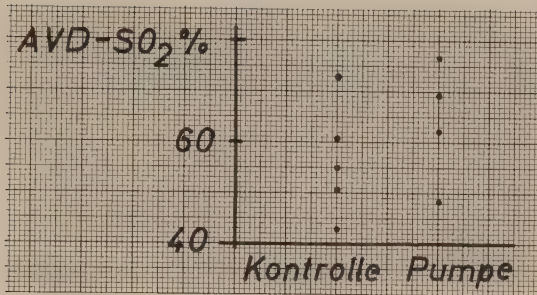


Abb. 11 : Arteriocoronarvenöse Sauerstoffsättigungsdifferenz unter der Ballonpumpe.

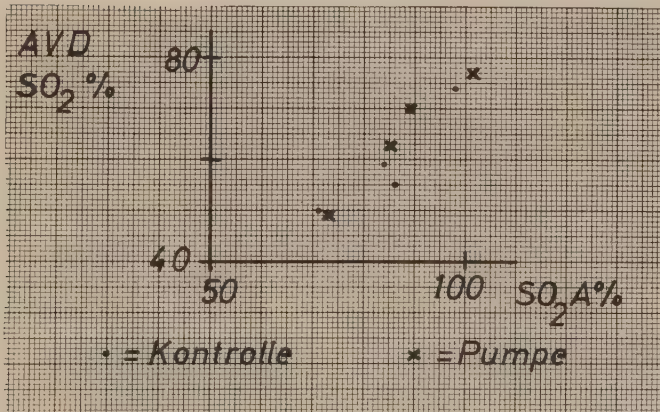


Abb. 12 : Arteriocoronarvenöse Sauerstoffsättigungsdifferenz unter der Ballonpumpe in Abhängigkeit von der arteriellen Konzentration.

Die arterio-coronarvenöse Lactatdifferenz war in Abhängigkeit von der arteriellen Konzentration erhöht, was zusammen mit dem erhöhten Coronarflow für eine Zunahme des Lactatverbrauchs unter der Ballonpumpe spricht. (Abb. 13, 14) Der signifikante Anstieg der AVDL betrug 75 %. Bei einem Hund wurde nach Absetzen der Pumpe nochmals eine Lactatbestimmung durchgeführt. Dabei sank die Lactatdifferenz und die arterielle Lactatkonzentration auf den Ausgangswert.

	LA	AVDL
Kontrolle	8,7 mg%	1,2 mg%
unter Pumpe	12,0 mg%	5,7 mg%
nach Pumpe	9,5 mg%	1,3 mg%

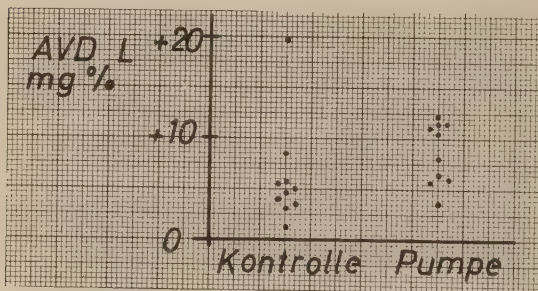


Abb. 13 : Arterio-coronarvenöse Lactatdifferenz unter der Ballonpumpe.

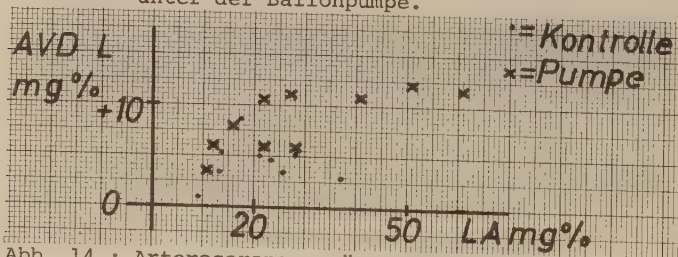


Abb. 14 : Arterio-coronarvenöse Lactatdifferenz unter der Ballonpumpe in Abhängigkeit von der arteriellen Konzentration.

KONTROLLE										PUMPE							
LA mg%	LCS mg%	AVDL mg%	PO ₂ A mm Hg	PO ₂ CS mm Hg	AVD PO ₂	SO ₂ A%	SO ₂ CS%	AVD SO ₂ %	LA mg%	LCS mg%	AVDL mg%	PO ₂ A mm Hg	PO ₂ CS mm Hg	AVD PO ₂	SO ₂ A%	SO ₂ CS%	AVD SO ₂ %
8,7	7,5	+ 1,2							12,0	6,3	+ 5,7						
22,9	18,2	+ 4,7							28,2	22,2	+ 6,0						
20,9	15,8	+ 5,1							22,2	16,0	+ 6,2						
12,7	8,7	+ 4,0	60	32	+28	96,9	24,0	+72,9	11,1	7,3	+ 3,8	89	27	+62	100,0	23,5	+76,5
25,8	22,2	+ 3,6							41,0	29,9	+11,1						
37,3	34,1	+ 3,2							50,5	38,2	+12,3						
28,4	23,0	+ 5,4	58	32	+26	86,4	31,9	+54,5	27,0	15,4	+11,6	62	30	+32	89,1	29,6	+69,5
			72	49	+23	94,0	70,0	+24,0				100	48	+52	99,5	65,7	+34,8
12,3	6,0	+ 5,7	60	30	+30	71,0	21,5	+50,5	16,6	8,5	+ 8,1	60	28	+32	72,3	23,8	+48,5
60,4	40,5	+19,9	60	38	+22	76,9	33,9	+43,0	61,7	50,2	+11,5						
17,0	8,6	+ 8,4	62	26	+36	84,0	23,2	+60,8	22,2	11,5	+10,7	66	24	+42	85,3	23,0	+62,3
22,1	17,3	+ 5,0 $\bar{x} = 0,22$	62	34,5	+27	84,5	34,0	+50,9	27,4	19,4	+ 8,8 $\bar{x} = 0,3$	75	31	+44	88,7	33,1	+58,3
M i t t e l w e r t																	

M i t t e l w e r t

Diskussion :

Durch die Erhöhung des diastolischen Aortendruckes wurde der Perfusionsdruck in den Coronararterien gesteigert, der nach Lochner die Herzarbeit reguliert. In seinen Experimenten wurde durch den Perfusionsdruck ein Anstieg der Kontraktilität, des O_2 - Verbrauchs und des linken Ventrikeldruckes erzielt. Der enddiastolische Ventrikeldruck nahm ab. Durch den gesteigerten Perfusionsdruck wird also eine positiv inotrope Wirkung erreicht. Die vermehrte Kontraktilität kann durch eine größere Dehnung der Herzmuskelfasern durch die pralle Füllung der Coronargefäße erklärt werden, die eine verstärkte Verkürzung auslöst. (1, 23).

Der erhöhte Sauerstoffbedarf des Herzens bei Anstieg des Perfusionsdruckes ist durch den gesteigerten Energieverbrauch bei Zunahme der Myokardspannung bedingt. Die Vergrößerung der Myofibrillenspannung erfolgt durch Zunahme der Anzahl der Querverbindungen zwischen den Myosin- und Aktinfasern, die mit der Dephosphorylierung einer größeren ATP - Menge verbunden ist (24).

Die positive Inotropie der intraaortalen Ballonpumpe führt deshalb zu den gleichen Stoffwechselveränderungen, die ein gesundes Herz bei Arbeit auf dem Fahrradergometer aufweist.

Die arterielle Sauerstoffsättigung steigt durch die belastungsbedingte Zunahme des Hämoglobingehaltes (17). Der Anstieg des arteriellen Sauerstoffgehaltes wurde auch von Rosensweig bei seinen Experimenten mit der Simaspumpe beobachtet.

Der erhöhte Sauerstoffverbrauch wird weitgehend durch den vermehrten Coronarflow gedeckt. Eine Änderung der AV - Differenz ist nur dann nennenswert, wenn der Kontrollwert relativ zur arteriellen Konzentration erniedrigt ist, das Herz also bereits in seiner Leistungsbreite eingeschränkt ist.

Der Substratverbrauch des Herzens hängt von der arteriellen Konzentration ab. Das suffiziente Herz verbraucht bei Arbeit vermehrt Lactat. Die signifikante Erhöhung der Lactatdifferenz während der Augmentation spricht somit für eine suffiziente Reaktion des Myokards als Antwort auf die positiv inotrope Wirkung des gesteigerten Perfusionsdruckes. Bei erniedrigter arterio-coronarvenöser Lactatdifferenz im Verhältnis zum arteriellen Wert (Insuffizienz) ist dieser Mechanismus besonders deutlich.

Die arteriellen Lactatkonzentrationen unter der Augmentation waren in 8 von 10 Versuchen erhöht, doch zu den Kontrollwerten nicht signifikant verschieden. Deshalb entfällt eine eindeutige Korrelierung zur Pumpaktion. Durch die erhöhte Kontraktilität wäre eine zunehmende Lactatproduktion des Herzens denkbar, wenn man die Glykolyse als direkten Energiedonator für die Kontraktion betrachtet. Beim suffizienten Herzen wird die Bilanz im Coronarsinus durch den gleichzeitig gesteigerten Lactatverbrauch ausgeglichen.

Es gelingt somit die primären Ursachen einer Coronarinsuffizienz, den verminderten Coronarflow und den Sauerstoffmangel, durch die intra-aortale Ballonpumpe wirksam zu bekämpfen. Daß es durch die positive Inotropie zu keiner Ausschöpfung der Energiereserven kommt, ist durch die Senkung des Ventrikeldruckes und damit des TTI gewährleistet. Beides würde zur Verminderung der Stoffwechselbedürfnisse führen. Der erhöhte Energiestoffwechsel wird durch die gesteigerte Energiezufuhr gedeckt, die Energiedepots des Herzens werden nicht angegriffen. Erhöhte anaerobe Glykolyse im Myokard müßte zum Anstieg der Lactatkonzentration im Coronarsinus führen. In unseren Versuchen konnte jedoch keine Erhöhung der Lactatkonzentration im Coronarsinus festgestellt werden.

Die Ergebnisse stimmen mit den Versuchen von Soroff überein, der eine Zunahme des Sauerstoffverbrauches des Herzens bei erhöhtem diastolischen Aortendruck unter assistierter Circulation fand, trotz Erniedrigung des TTI.

Zusammenfassung :

An cardial suffizienten und insuffizienten Hunden wurden die Lactat- und Pyruvatkonzentrationen im arteriellen- und Coronarsinusblut bestimmt. Bei allen suffizienten Hunden war der Lactat- und Pyruvatgehalt im Coronarsinus niedriger als in der Arterie und die Lactat- und Pyruvatdifferenz abhängig von der arteriellen Konzentration.

Bei den insuffizienten Hunden war der Lactat- und Pyruvatgehalt im Coronarsinus höher als in der Arterie. Die arterio-coronarvenöse Lactat- und Pyruvatdifferenz zeigte keine Korrelation zu den arteriellen Konzentrationen.

In einem zweiten Versuch wurde der Kreislauf der Tiere eine Stunde mit der Kantrowitz-Ballonpumpe unterstützt. Der Sauerstoff- und Lactatverbrauch stieg durch die positiv inotrope Wirkung des gesteigerten Perfusionsdruckes, trotz erniedrigtem TTI.

L I T E R A T U R

1) Arnold, Lochner :

The importance of Perfusion Pressure in the Coronary Arteries for Contractility and Oxygen Consumption of the Heart. Pfl.Arch.f.Physiol. 299, 1968

2) Blair, E. :

Significance of sampling sites in the study of myocardial metabolism in regional ischemia. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Blades, Vol. 58, Nr. 2, August 1969, Washington.

3) Doll, E., Keul, J.:

Der koronarvenöse Sauerstoffdruck und die arteriokoronarvenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz beim insuffizienten Herzen. Herzinsuffizienz, H. Reindell, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968.

4) Fleckenstein A.:

Stoffwechselprobleme bei der Myokardinsuffizienz, W. Giese, Boemke, Herzinsuffizienz, Stuttgart 1968.

5) Gauer, Aschoff :

Kreislauf des Blutes. Landois Rosemann, Lehrbuch der Physiologie des Menschen, Band 1, Urban & Schwarzenberg 1960

6) Gercken, G.:

Störungen des Herzstoffwechsels durch
Anoxie, Substratmangel und Hemmstoffe.
Forum cardiologicum 13, Boehringer,
Mannheim OMBH 1970.

7) Guyton :

Textbook of medical physiology, W.B.
Saunders Company, Philadelphia and
London 1966

8) Harrison T.R. , Reeves:

Prinziples and Problems of Ischemic
Heart Disease. Year book, Medical
Publishers incorporated, 1968 Chicago.

9) Hirche H.:

Regulation der Substrataufnahme des
Herzens. Herzinsuffizienz, Pathophy-
siologie und Klinik, Herbert Reindell.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1968.

10) Hirsch, L.J.:

Counterpulsation Effects of Coronary
Blood Flow and Cardiac Oxygen Utilisa-
tion, Circ.Research, Vol.XIX, 1966

11) Hochrein H.:

Herzinsuffizienz und Myokardstoffwec-hsel
Editio Cantor KG. Aulendorf 1965

12) Hochrein, H.:

Herzinsuffizienz und Myokardstoffwechsel. Herzinsuffizienz, Pathophysiologie und Klinik, Herbert Reindell, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968

13) Holmberg, S.:

Effect of severe muscular work on total and coronary circulation in man in relation to findings in the coronary arteriogram. Coronary Circulation and Energetics of the Myocardium, Basel 1967, 268 - 280.

14) Ito, J.:

Unterschiede im Substratumsatz des suffizienten und insuffizienten menschlichen Herzens, Herzinsuffizienz, Pathophysiologie und Klinik, H. Reindell, G.Thieme-Verlag 1968.

15) Karlson :

Kurzes Lehrbuch der Biochemie. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1967.

16) Kenneth, Zierler :

Theorie of the use of arteriovenous Concentration Differences for measuring metabolism in steady and non steady states. Journal of clinical Investigation, August 17, 1961

17) Keul, J.:

Der Substratumsatz des insuffizienten Herzens während Belastung. Herzinsuffizienz, Pathophysiologie und Klinik. H. Reindell, G.Thieme-Verlag, Stuttgart 1968.

18) Klarwein, M., Kako, Bing:

Effekt of Atrial and Ventricular Tachycardia on Carbohydrate Metabolism of the Heart. Circ. Research, Vol. 1X, 1961.

19) Kübler, W., Bretschneider :

Zur Wechselwirkung zwischen Herzstoffwechsel und Koronardurchblutung im Angina pectoris Anfall und beim Herzinfarkt. Boehringer, Mannheim, GMBH, 1970.

20) Lamprecht W.:

Der Stoffwechsel des hypoxischen und anoxischen Herzmuskels. Klin.Wochenschrift Jahrgang 1939, Heft 7, 1961.

21) Lamprecht, W.:

Stoffwechselstörungen des versagenden Herzens. 28. Fortbildungslehrgang in Bad Nauheim, 28.-30. September 1962.

22) Lamprecht, W.:

Substrat and Energy Metabolism in Heart

Failure. Int. Symp. on the Coronary Circulation and Energetics of the Myocardium. Milan ; Marchetti, Taccardi, Basel 1967.

23) Lochner, W., Morgenstern :

Autoregulation der Herzarbeit durch coronaren Perfusionsdruck, Pfl.Arch.f. Physiol. 307, R.20.

24) Meerson, F.S.:

Hyperfunktion, Hypertrophie und Insuffizienz des Herzens, Berlin, 1969.

25) Neill, W.A., Levine :

Left ventricular oxygen utilisation in intact dogs : effect of systemic hämodynamic factors. Circ. Res., Vol.XII, Feb. 1963.

26) Rosenzweig :

Restoration of Normal Cardiac Metabolism and Hemodynamics after acute coronary occlusion. The Annals of Thoracic Surgery Vol. 6, Nr. 2, August 1968, 146 - 153.

27) Sarnoff, S.J. Braunwald :

Hemodynamic Determinants of Oxygen Consumption of the Heart with special Reference to the Tension-Time Index.
Am J. Physiol. 192 : 148 - 156, 1958.

28) Sarnoff, S.J., Gilmore; Skinner :

Relation between Coronary Blood Flow and
Myocardial Oxygen Consumption. Circ.Res.
Vol. XIII, Dez. 1963.

29) Schäfer, G.:

Die Bedeutung der oxydativen Phos-
phorylierung für die aerobe Energiege-
winnung im Herzmuskel. Herzinsuffizienz,
Pathophysiologie und Klinik, H. Reindell,
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1968.

30) Schollmeyer, P.:

Die Regelung der Koronardurchblutung.

31) Sonnenblick, E.H!:

The Determinants of O₂-Consumption of
the Heart. Herzinsuffizienz, Pathophy-
siologie und Klinik, H. Reindell, Georg Thieme-
Verlag, Stuttgart 1968.

32) Soroff H.S., Levine :

Assisted Circulation, Effects of Counter-
pulsation on Left Ventricular Oxygen Con-
sumption and Hemodynamics. Circ. Res.,
Vol. XVII, April 1963.

33) Strauer, Bretschneider :

Hämodynamische Parameter zur Abschätzung
des Sauerstoffverbrauchs und der Coronar-

durchblutung des linken Ventrikels.
Pfl. Arch. 312, 1969.

34) Timmis, H., Lehan :

Local coronary A-V blood gas, carbohydrate and enzyme gradients following acute coronary occlusion. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Vol. 54, Dez. 1967

35) Wollenberger A.:

Oxydative Phosphorylierung im insuffizienten Herzen. Herzinsuffizienz, Pathophysiologie und Klinik, H. Reindell, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1968.

36) Wollenberger, A., Krause :

Endogenous Catecholamine Mobilisation and the Shift to Anaerobic Energy Production in the Acutely Ischemic Myocardium. Int. Symp. on the Coronary Circulation and Energetics of the Myocardium, Milan, Basel 1967.

LEBENS LAUF

Ich, Birgit Haas-Leidl, wurde am 16. April 1948 als einzige Tochter des Ingenieurs Ludwig Leidl und seiner Ehefrau Marga Leidl, geb. Brandl, in Nürnberg geboren.

Im Herbst 1954 trat ich in die Volksschule in Nürnberg ein, 1958 wechselte ich in das Humanistische Gymnasium über und legte dort im Sommer 1967 die Reifeprüfung ab.

Im Herbst des gleichen Jahres begann ich mein Medizinstudium in Erlangen.

Im Oktober 1968 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Februar 1970 die ärztliche Vorprüfung.

Am 30. März 1972 heiratete ich den Medizinstudenten Klaus Haas.

Das Staatsexamen habe ich am 8. August 1973 beendet.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hegl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990